



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mai 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. **IMFINZI 50 mg/mL (CHC) avancé ou non résécable (durvalumab) (CT-20225)**
ASTRAZENECA - Examen Extension d'indication

2. **IMJUDO 20 mg/mL (trémélimumab) (CT-20226) ASTRAZENECA - Examen**
Inscription (CT)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a rajouté du retard au retard, et on va passer à IMFINZI, IMJUDO.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui les spécialités IMFINZI, le durvalumab 50 milligrammes par millilitre, et IMJUDO, le trémélimumab, 20 milligrammes par millilitre. Tous les deux sont des solutions à diluer pour perfusion dans le cadre d'une demande d'extension de l'indication, pour IMFINZI, et d'une inscription pour IMJUDO sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Les indications concernées sont : IMFINZI est indiqué en association avec IMJUDO dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non *résécable*. Inversement pour IMJUDO qui est indiqué en association avec IMFINZI, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non *résécable*.

Ces demandes font suite à l'obtention d'une AMM européenne obtenue le 30 janvier 2023 pour IMFINZI et le 20 février 2023 pour IMJUDO. Pour rappel, le collège de la HAS a émis le 23 février 2023, un avis favorable à l'accès précoce post-AMM pour cette association, dans une indication plus restreinte par rapport à l'indication de l'AMM, à savoir : l'association est indiquée dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non *résécable*, avec une fonction hépatite préservée, avec le score de Child-Pugh A, avec un score ECOG 0 ou 1, non éligible aux traitements *locorégionaux* ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligible à un traitement par l'association atezolizumab bevacizumab.

Pour cette demande, le laboratoire sollicite un service médical rendu important, mais dans un périmètre plus restreint que l'indication d'AMM, à savoir uniquement chez les patients n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur avec une fonction hépatique préservée statut Child-Pugh A, un score ECOG 0 ou 1 et non éligible aux traitements *locorégionaux* ou en échec à l'un de ces traitements.

Le laboratoire sollicite également une amélioration du service médical rendu d'un niveau IV par rapport au *sorafenib* et ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude HIMALAYA, une étude de phase III de supériorité, randomisée, en ouvert, comparative *versus sorafenib* chez 1 324 patients atteints d'un CHC et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Le critère de jugement principal était la survie globale. Sur ce critère, l'association IMFINZI IMJUDO était statistiquement supérieure au *sorafenib*. La médiane sur le global était de 16,43 mois dans le groupe D+T, IMFINZI IMJUDO *versus* 13,77 mois dans le Groupe *sorafenib*, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 2,66 mois.

Une analyse de suivi a été déposée par le laboratoire présentant les données de la survie globale à 48 mois. Ces données sont cohérentes avec les précédentes données de survie globale, avec un HR de 0,78, une médiane sur le global de 16,43 mois dans le groupe D+T *versus* 13,77 mois dans le groupe S, soit une estimation ponctuelle du gain absolu toujours de 2,66 mois.

Concernant les autres critères de jugement, dont la qualité de vie, en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ils ont été considérés comme exploratoires.

Le profil de tolérance de cette association est caractérisé par un surcroît d'évènements indésirables graves, avec 40,5 % dans le groupe D+T, et 29,7 % dans le groupe S, et également un surcroît d'évènements indésirables de type immunomédié, avec 35,8 % dans le groupe D+T et 8 % dans le groupe *sorafenib*, dans le groupe S.

Je laisse à présent la parole au professeur Ariane Mallat qui a été sollicitée pour expertiser ce dossier.

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT. - Merci. Je vais essayer d'aller vite, ce d'autant plus qu'on a discuté les principaux éléments de ce dossier il y a un peu plus de deux mois, lors de la demande d'accès précoce, et qu'il n'y a pas d'éléments nouveaux, hormis les résultats à 48 mois que le chef de projet vient de donner.

Juste pour rappel, bref, la stratégie de prise en charge actuelle du carcinome hépatocellulaire repose sur l'extension tumorale, la fonction hépatique et l'état général du patient. La classification BCLC est utilisée couramment pour définir les indications thérapeutiques. Je ne rentrerai pas dans le détail, mais simplement pour vous dire que les traitements systémiques sont actuellement réservés au stade multinodulaire, c'est-à-dire non éligible à un traitement curatif et en échec d'un traitement *locorégional* de radiologie interventionnelle, que ce soit la chimiothérapie embolisation, ou la radiothérapie vectorielle intra-artérielle, et au groupe de patients dite BCLC C, qui ont une maladie comportant un envahissement portable ou des métastases. Dans ces deux cas, bien entendu, les patients ne sont éligibles au traitement que s'ils ont un état général conservé, ECOG 0 ou 1, et une fonction hépatique réservée, d'où la restriction de l'indication sollicitée par le laboratoire.

Le paysage actuel est assez restreint dans le traitement du carcinome hépatocellulaire à un stade avancé. De 2008 à 2021, une seule molécule est restée disponible, le *sorafenib*, qui est un inhibiteur de TKI multikinase, suite à l'essai SHARP qui avait montré une augmentation de la survie globale, dix mois et demi *versus* huit mois dans le Groupe *placebo*.

Les essais d'immunothérapie en monothérapie ont été absolument décevants dans cette indication. Depuis 2021, le traitement standard de référence est la combinaison de l'atezolizumab, inhibiteur de PD-L1, et du bevacizumab, un anti-VEGF, suite à l'étude de phase

III IMbrave 150, qui avait montré un gain de survie de près de six mois, une amélioration de la survie sans progression, et une amélioration de la qualité de vie par comparaison au *sorafenib*. La CT avait octroyé un SMR important et une ASMR III.

La combinaison dont on parle aujourd'hui associe un anti-CTLA-4 et un anti-PD-L1. La méthodologie de l'étude a été détaillée par le chef de projet. J'insisterai sur quelques points qui me paraissent importants. Bien entendu, un grand nombre de patients. Un point important aussi pour ce qui concerne les essais thérapeutiques dans le carcinome hépatocellulaire, c'est la stratification sur l'étiologie de la cirrhose, sur la présence ou l'absence d'un envahissement macro-vasculaire et sur l'état général du patient. Ce qui a été réalisé dans cette étude.

Les critères d'inclusion ne soulèvent pas de remarques particulières. La population qui a été incluse correspond aux patients qui sont vus en pratique courante chez nous. En particulier, il faudrait insister sur un point concernant l'étiologie de la cirrhose. Il s'agissait d'une étude multicentrique, internationale, avec 40 % de patients asiatiques. On retrouve environ 30 % de patients ayant une hépatite B ou C, et 40 % ayant une cirrhose d'étiologie non virale. Cela veut dire qu'il s'agit majoritairement de patients ayant une stéatohépatite dysmétabolique, une cirrhose alcoolique qui représente les étiologies que l'on compte le plus couramment en France. C'est un point important en termes de transposabilité.

Concernant les résultats, le chef de projet vous l'a dit, il y a une amélioration que je qualifie de substantielle de la survie globale, mais qui n'est pas importante puisque cette amélioration est d'un peu moins de trois mois, avec un HR significatif à 0,78. Ceci correspond à une amélioration de la survie à 36 mois dans le groupe durvalumab trémélimumab. On a un taux de survie de 31 % dans le groupe expérimental *versus* le comparateur 20 %, et à 48 mois, une différence qui est similaire puisqu'il y a 25 % de survivants dans le groupe expérimental *versus* 15 dans le groupe comparateur.

Concernant les critères secondaires, comme cela a été dit, dans la mesure où ils n'ont pas été hiérarchisés, ils sont exploratoires. On peut simplement citer le fait que le taux de réponse objective était supérieur dans le groupe expérimental *versus sorafenib*, qu'il n'y avait pas de différence pour la survie sans progression médiane. Enfin, l'analyse des données de qualité de vie, qui est également exploratoire, suggère un allongement du délai avant détérioration dans le groupe expérimental.

La tolérance, on l'a discutée déjà il y a trois mois, mais elle a été médiocre dans les deux bras avec les taux d'effets indésirables qui vous ont été indiqués par le chef de projet, je ne vais pas les reprendre ici. Il y a notamment des effets indésirables sérieux de grade 3 et 4, en pourcentage élevé dans le groupe D+T, comme dans le groupe *sorafenib*, et un nombre un peu plus important de décès dans le groupe durvalumab trémélimumab *versus* le groupe *sorafenib*.

Voilà pour ce qui concerne les principaux résultats de cet essai. Que peut-on dire sur les forces de cette étude ? Un grand nombre de patients, un essai randomisé contrôlé, même s'il est en ouvert, une population, comme je l'ai dit tout à l'heure, dans l'étude, qui correspond aux patients vus en pratique courante et une transposabilité qui apparaît raisonnable. Les limites

de l'étude, c'est le choix du comparateur qui ne correspond pas aux pratiques courantes, nous l'avons dit sur l'accès précoce, et le développement concomitant des deux associations qui explique ce choix. Le bénéfice de survie de la combinaison est significatif et surtout, il est vraiment intéressant pour une fraction significative de la population de patients atteints de CHC éligible à un traitement systémique qui ne peut pas recevoir de traitement par TKI en raison d'un certain nombre de complications que je vous ai mises dans mon rapport. Cela correspond à une situation fréquente et qui conduit à traiter ces patients par l'atezolizumab en monothérapie, hors AMM, avec évidemment une perte de chance pour ces patients. (*Inaudible 3.06.13*) l'indication tout particulièrement dans cette population.

En conclusion, j'estime que la combinaison a fait la preuve de son efficacité dans le traitement du carcinome hépatocellulaire de l'adulte, non éligible ou en échec d'un traitement régional dans le périmètre restreint de l'indication revendiquée sur lequel je ne reviendrai pas. Le protocole de l'étude ne permet pas de le situer par rapport au traitement standard de référence actuel, comme nous l'avons vu. Néanmoins, je pense qu'il est licite de lui accorder une ASMR au même niveau que l'ASMR qui a été accordée à la combinaison atezolizumab bevacizumab, dans la mesure où le comparateur est le même puisqu'il s'agit du *sorafenib*. Je propose que l'on discute un SMR important et une ASMR de niveau III, en sachant que le laboratoire a revendiqué une ASMR de niveau IV. Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Bonjour. Je serais un peu réticent à monter l'ASMR à III, dans la mesure où d'une part, quand on compare les médianes de survie pour les deux séquences thérapeutiques, il y a tout de même trois mois d'amélioration dans un cas, et six mois dans l'autre. D'autre part, c'est une bi-immunothérapie avec une iatrogénie qui est accrue par rapport à l'atezolizumab. Je suis d'accord que le bevacizumab entraîne des iatrogénies propres.

D'ailleurs, j'avais une sous-question à Ariane de savoir quelles étaient les données d'efficacité de l'atezolizumab seul par rapport à l'association avec l'anti-angiogénique. Personnellement, je voterai plutôt pour un cadre comme l'industriel demande d'ailleurs.

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT. - Pour répondre à ta question, tous les essais qui ont été réalisés avec les CKI en monothérapie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Je n'ai pas connaissance d'un recueil des données de l'atezolizumab en monothérapie, et d'une publication sur ce sujet. Je ne peux pas répondre à ce qui se passe dans la vraie vie.

Ce qui est certain, c'est que dans la vraie vie, la combinaison atezolizumab bevacizumab a confirmé son efficacité. Cela a été publié récemment, avec les mêmes niveaux d'efficacité que ce qu'il y avait dans l'essai thérapeutique. Mais ça ne répond pas à ta question.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, je propose qu'on vote. Le bureau était d'avis d'accéder à la demande du laboratoire, mais on entend bien les commentaires d'Ariane totalement pertinents. Je vous laisse évaluer.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Vous allez voter. J'en profite pour rappeler qu'il n'y a pas de déport sur ce dossier. Vous avez voté pour le SMR et l'ASMR *versus sorafenib*. On va rajouter le SMR en miroir, puisqu'il y a une restriction de l'indication qui est proposée.

Un chef de projet pour la HAS.- Je précise juste peut-être la restriction avec l'ajout du stade Child-Pugh A, en score ECOG 0 ou 1, non éligible à un traitement locorégional ou en échec avant de ces traitements. C'est ce qui a été fait pour l'association TECENTRIQ AVASTIN. Sur le même modèle, on vous propose d'appliquer la même chose. Ce sont des critères d'inclusion de l'étude. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut voter un miroir. Je vous propose insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- J'ai 20 votants sur ce vote. Pour le SMR, 19 voix pour un SMR important, 1 abstention. Pour l'ASMR, 17 voix pour une ASMR IV *versus sorafenib*, 2 voix pour une ASMR III et 1 abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste vous proposer d'adopter l'avis sur table.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire